

REFERENCE BC

INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE INTERNATIONAL  
PATENT COOPERATION TREATY (PCT)  
World Organization for Intellectual Property  
International Office

**Date of International Publication:** June 21, 2001

**International Publication No.:** WO 01/43935 A2

**International Patent Classification:** B29C

**International Reference No.:** PCT/EP00/12467

**Date of International Application:** December 9, 2000

**Language of submission:** German

**Language of publication:** German

**Priority Data :** 199 61 334.6 December 17, 1999 DE

**Applicant (for all states except US):** RÖHM GMBH [DE/DE],  
Kirschenallee, 64293 Darmstadt (DE)

**Inventors; and**

**Inventors/Applicants (for US only):** PETEREIT, Hans-Ulrich [DE/DE];  
Händelstrasse 40, 64291 Darmstadt (DE).  
BECKERT, Thomas [DE/DE];  
Carlo-Mierendorff-Strasse 36, 64297  
Darmstadt (DE).  
ASSIMUS, Manfred [DE/DE];  
Erbsengasse 9, 64404 Bickenbach (DE).  
HÖSS, Werner [DE/DE];  
Hohebergstrasse 43, 63150 Heusenstamm  
(DE).  
FUCHS, Wolfgang [DE/DE];  
Hauptstrasse 20, 64665 Alsbach (DE).  
SCHIKOWSKY, Hartmut [DE/DE];  
Karlstrasse 1, 64285 Darmstadt (DE).

**Contracting States (national):** AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR,  
BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DK, EE, ES, FI,  
GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN,  
IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR,  
LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW,  
MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG,  
SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US,  
UZ, VN, YU, ZA, ZW.

**Contracting States (regional):** ARIPO patent GH, GM, KE, LS, MW, MZ,  
SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), Eurasian patent  
(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM);  
European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK,  
ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT,  
SE, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI,  
CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD,  
TG).

Published

Without an international search report and  
to be republished after receipt of report.

Refer to the "Guidance Notes on Codes and  
Abbreviations" at the beginning of each  
regular issue of the PCT Gazette for  
explanation of the two-letter codes and  
other abbreviations.

Title: INJECTION MOLDING METHOD FOR (METH)ACRYLATE  
COPOLYMERS CONTAINING NEUTRAL AND ACIDIC GROUPS.

Abstract: The invention relates to a method for producing molded bodies by injection that comprises the following steps: A) melting a mixture from a) a (meth)acrylate copolymer that is composed of 40 to 100% by weight of radically polymerized C<sub>1</sub> to C<sub>4</sub> alkyl esters of acrylic or methacrylic acid and 0 to 60% by weight of (meth)acrylate monomers with an anionic group in the alkyl radical. Said (meth)acrylate copolymer contains b) 0.1 to 3% by weight of a parting compound. Optionally, c) 0 to 50% by weight of a desiccant, d) 0 to 30% by weight of a softener, e) 0 to 100% by weight of additives or adjuvants, f) 0 to 100% by weight of a pharmaceutical agent, and g) 0 to 20% by weight of another polymer or copolymer can be contained in the mixture. The quantities indicated of components b) to g) relate to the (meth)acrylate copolymer a) and the mixture has a content of more than 0.5% by weight of low-boiling components with a vapor pressure of at least 1.9 bar at 120°C before the mixture is melted. The inventive method further comprises the steps B) degassing the mixture in the thermoplastic state at temperatures of at least 120°C, thereby reducing the content of low-boiling components with a vapor pressure of at least 1.9 bar at 120°C to no more than 0.5% by weight, and C) injecting the molten and degassed mixture into the mold cavity of an injection-molding tool, said mold cavity having a temperature that is at least 10°C below the glass transition temperature of the (meth)acrylate copolymer. The molten mixture is then cooled and the resulting molded body is removed from the mold.

Injection-molding method for (meth)acrylate copolymers containing neutral and acidic groups

The invention relates to a procedure for producing molded bodies by injection molding, the molded bodies themselves and their use for pharmaceutical purposes.

#### Prior Art

US 5,644,001 concerns a coating and binding agent that is soluble in intestinal juice for medicinal forms containing copolymers from 10 to 25% by weight methacrylic acid, 40 to 60% by weight methacrylate and 20 to 40% by weight methylmethacrylate. It is applied as an aqueous dispersion or an organic solution.

EP 0,704,207 A2 describes thermoplastic synthetics for medicine containers that are soluble in intestinal juice. This involves mixed polymers from 16 to 40% by weight acrylic or methacrylic acid, 30 to 80% by weight methacrylate and 0 to 40% by weight other alkyl esters of acrylic acid and/or methacrylic acid.

In the example, corresponding mixed polymers are melted at 160°C and are mixed after the addition of 6% by weight glycerine monostearate. The mixture is broken and ground to a powder. The powder is loaded into the feed chamber of an injection transfer mold and injected under a pressure of 150 bar through an opening 0.5 mm wide into the mold cavity. After cooling, bubble-free, slightly opaque, thin-walled capsules for medicine are obtained. Special steps for removing low-boiling components immediately before injection mold processing are not disclosed.

#### Task and Solution

The task was seen to be to provide a procedure that is further developed compared with EP 0,704,207 A2 which allows neutral or anionic (meth)acrylate copolymers to be processed in the injection molding process in such a way that injection molding die impurities are kept to a minimum and high yields of molded bodies with no cracks or streaks are obtained with only slight waste. Molded bodies had to be obtained that met high mechanical requirements, were dimensionally exact so as to be easily connected with other molded bodies and possess a smooth, closed surface with no pores or furrows and are therefore suitable as carriers or containers for pharmaceutically active substances, such as, for example, capsules (two-piece capsules) or parts.

The task is solved by a method for producing molded bodies by means of injection molding

with the following steps:

A) Melting a mixture made up of

- a) a (meth)acrylate copolymer which comprises 40 to 100% by weight of radically polymerized C<sub>1</sub> to C<sub>4</sub> alkyl esters of acrylic or methacrylic acid

and 0 to 60% by weight (meth)acrylate monomers with an anionic group in the alkyl radical, which contains 0.1 to 3% by weight of a parting agent

and optionally

- c) 0 to 50% by weight of a desiccant
- d) 0 to 30% by weight of a softener
- e) 0 to 100% by weight of additives or adjuvants
- f) 0 to 100% by weight of a pharmaceutical substance
- g) 0 to 20% by weight of another polymer or copolymer

may be contained in the mixture, the indicated quantities of components b) through g) relating to the (meth)acrylate copolymer and

the mixture having, before melting, a content of more than 0.5% by weight of low-boiling components with a vapor pressure of at least 1.9 bar at 120°C.

B) Degassing the mixture in the thermoplastic state at temperatures of at least 120°C, whereby the content of low-boiling components with a vapor pressure of at least 1.9 bar at 120°C is lowered to no more than 0.5% by weight.

C) Injecting the molten and degassed mixture into the mold cavity of an injection molding die, the mold cavity having a temperature that is at least 10°C below the glass transition temperature of the (meth)acrylate copolymer; cooling the molten mixture and removing the resulting molded body from the mold.

New injection-molded bodies can be obtained with the invention that meet high mechanical requirements, are dimensionally exact so as to be easily connected with other molded bodies, possess a smooth, closed surface with no pores or furrows and have high temperature stability.

#### Embodiment of Invention

The method of the invention for producing molded bodies by means of injection molding is divided into steps A), B) and C).

##### A) Melting a mixture made up of

- a) a (meth)acrylate copolymer which comprises 40 to 100% by weight of radically polymerized C<sub>1</sub> to C<sub>4</sub> alkyl esters of acrylic or methacrylic acid and 0 to 60% by weight (meth)acrylate monomers with an anionic group in the alkyl radical, which
  - b) contains 0.1 to 3% by weight of a parting agent
- and optionally

- c) 0 to 50% by weight of a desiccant
- d) 0 to 30% by weight of a softener
- e) 0 to 100% by weight of additives or adjuvants
- f) 0 to 100% by weight of a pharmaceutical substance
- g) 0 to 20% by weight of another polymer or copolymer

may be contained in the mixture, the indicated quantities of components b) through g) relating to the (meth)acrylate copolymer and

the mixture having, before melting, a content of more than 0.5% by weight of low-boiling components with a vapor pressure of at least 1.9 bar at 120°C.

The copolymer, which is present in granulate or powder form, is melted preferably in an extruder at a temperature of 120°C to 250°C.

#### The Mixture

The mixture consists of components a) and b), and optionally c) through g).

#### The (Meth)acrylate Copolymer a)

The (meth)acrylate copolymer consists of 40 to 100, preferably 45 to 99, and especially 85 to 95% by weight of radically polymerized C<sub>1</sub> through C<sub>4</sub> alkyl esters of acrylic or methacrylic acid and may contain 0 to 60, preferably 1 to 55, and especially 5 to 15% by weight of (meth)acrylate monomer with an anionic group in the alkyl radical.

C<sub>1</sub> to C<sub>4</sub> alkyl esters of acrylic or methacrylic acid are, in particular, methylmethacrylate, ethylmethacrylate, butylmethacrylate, methylacrylate, ethylacrylate and butylacrylate.

A (meth)acrylate monomer with an anionic group in the alkyl radical may be, for example, acrylic acid but preferably methacrylic acid.

Neutral (meth)acrylate copolymers from 20 to 40% by weight ethylacrylate and 60 to 80% by weight methylmethacrylate (EUDRAGIT® NE type) are suitable, for example.

Also suitable are anionic (meth)acrylate copolymers from 40 to 60% by weight methacrylic acid and 60 to 40% by weight methylmethacrylate or 60 to 40% by weight ethylacrylate (EUDRAGIT® L or EUDRAGIT® L100-55 types).

Also suitable are anionic (meth)acrylate copolymers from 20 to 40% by weight methacrylic acid and 80 to 60% by weight methylmethacrylate (EUDRAGIT® S type).

Particularly well suited are (meth)acrylate copolymers from 10 to 30% by weight methylmethacrylate, 50 to 70% by weight methylacrylate and 5 to 15% by weight methacrylic acid (EUDRAGIT® FS type).

The copolymers are obtained in the familiar manner by radical substance, solution, pearl or emulsion polymerization. Before processing, they must be made to match the particle size range of the invention by grinding, drying or spraying processes. This can be done by simple breaking of extruded and cooled granulate strands or hot sprueing.

The use of powders may be beneficial, especially when mixing with other powders or liquids. Suitable equipment for producing the powder is familiar to the specialist, for example, air jet mills, pinned disk mills, fan mills. Optionally, corresponding screening steps can be used. A suitable mill for large industrial quantities is, for example, a counter jet mill (Multi No. 4200), which operates at approx. 6 bar.

#### Parting Agent (Mold Release Agent b)

The mixture contains 0.1 to 3, preferably 0.2 to 1% by weight of a parting agent relative to the (meth)acrylate copolymer.

Unlike desiccants, parting agents have the property of reducing the adhesive strength between the molded parts and the wall of the die in which the molded part is produced. This makes it possible to produce molded parts which do not break and are not geometrically deformed when removed from the mold. Parting agents are usually somewhat or completely incompatible with the polymers in which they are particularly effective. Due to the partial or total incompatibility when the molten mass is injected into the mold cavity, there is a migration into the transition interface between die wall and molded part.

For parting agents to be able to migrate particularly effectively, the melting point of the parting agent must be 20°C to 100°C below the processing temperature of the polymer.

Examples of parting agents (mold release agents) are: esters of fatty acids or fatty acid amides, aliphatic, long-chained carboxylic acids, fatty alcohols and their esters, montan or paraffin wax and metal soaps, with special mention for glycerol monostearate, stearyl alcohol, glycerol behenic acid ester, cetyl alcohol, palmitic acid, carnauba wax, beeswax, etc.

#### Desiccant c)

The mixture may contain 0 to 50, preferably 10 to 30% by weight of a desiccant relative to the (meth)acrylate copolymer.

Desiccants have the following properties: they affect large specific surfaces, are chemically inert, are readily pourable and finely divided. Due to these properties, they can be effectively homogeneously distributed in molten masses and lower the adhesiveness of polymers which contain highly polar comonomers as functional groups.

Examples of disiccants are:

Aluminum oxide, magnesium oxide, kaolin, talcum, silicic acid (aerosils), barium sulfate, soot and cellulose.

#### Softener d)

The mixture may contain 0 to 30, preferably 0.5 to 15% by weight of a softener relative to the (meth)acrylate copolymer.

The addition of softeners causes the molded body to be less brittle. This reduces the number of broken molded bodies after removal from the mold. Without softeners, the percentage of perfect molded bodies removed from the mold in most mixtures is usually approximately 85%. With softeners added, the mold removal breakage percentage can be reduced so that yields can usually be increased to 95 to 100%.

Substances suitable as softeners usually have a molecular weight of between 100 and 20,000 and contain one or more hydrophilic groups in the molecule, e.g., hydroxyl, ester or amino groups. Citrates, phthalates, sebacates and castor oil are suitable. Examples of suitable softeners are citric acid alkylester, glycerine ester, phthalic acid alkylester, sebacic acid alkylester, sucrose ester, sorbitane ester, dibutyl sebacate and polyethylene glycols 400 g/mol to 20,000 g/ml.

Preferred softeners are tributyl citrate, triethyl citrate, acetyltriethyl citrate, dibutyl sebacate and diethyl sebacate.

#### Additives or Adjuvants e)

The mixture may contain 0 to 100% by weight of pharmaceutically standard additives or adjuvants relative to the (meth)acrylate copolymer.

These include, for example, stabilizers, dyes, antioxidants, wetting agents, pigments, brighteners, etc.

#### Pharmaceutically Active Substance f)

The mixture may contain 0 to 100% by weight of one or more pharmaceutically active substances relative to the (meth)acrylate copolymer.

Such pharmaceutically active substances must be used that do not decompose at processing temperature.

The medicines used in the invention (pharmaceutically active substances) are intended to be applied in the human or animal body to

1. heal, alleviate, prevent or identify diseases, ailments, bodily injury or pathological complaints;
2. to reveal the condition, state or functions of the body or mental states;

3. to replace substances or bodily fluids produced by the human or animal body;
4. to fend off, eliminate or render harmless pathogens, parasites or foreign substances; or
5. to influence the condition, state or functions of the body of mental states.

Currently used medicinal substances can be found in reference books such as, for example, the Red List or the Merck Index.

In the invention, all substances can be used which have the desired therapeutic effect as defined above and possess sufficient stability and the ability to penetrate through the skin.

Important examples (groups and individual substances) include but are not limited to the following:

Analgesics,  
Antiallergics, antiarrhythmics,  
Antibiotics, chemotherapeutics, antidiabetics, antidotes,  
Antiepileptics, antihypertensives, antihypotensives,  
Anticoagulants, antimycotics, antiphlogistics,  
Beta receptor blockers, calcium antagonists and ACE inhibitors,  
Broncholytics/antiasthmatics, cholinergics, corticoids (internal),  
Dermatics, diuretics, enzyme inhibitors, enzyme preparations and  
Transport proteins,  
Expectorants, geriatrics, antipodagrics, influenza remedies,  
Hormones and their inhibitors, hypnotics/sedatives, cardiacs, lipid lowerers,  
Parathyroid hormones/calcium metabolism regulators,  
Psychopharmaceuticals, sex hormones and their inhibitors,  
Spasmolytics, sympatholytics, sympathomimetics, vitamins,  
Wound treatment agents, cytostatics.

Examples of substances suitable for filling molded bodies (capsules) or for incorporation into the molded bodies are: ranitidine, simvastatin, enalapril, fluoxetine, amlodipine, amoxicillin, sertraline, nifedipine, ciprofloxacin, acyclovir, lovastatin, epoetin, paroxetine, captopril, nabumetone, granisetron, cimetidine, ticarcillin, triamterene, hydrochlorothiazide, verapamil, paracetamol, morphine derivatives, topotecan or the pharmaceutically used salts.

#### Other Polymers or Copolymers g)

The mixture may contain 0 to 20% by weight of another polymer or copolymer relative to the (meth)acrylate copolymer.

To control the release of active substance, it may be beneficial in the individual case to mix in other polymers. The percentage of other polymers in the mixture is, however, not more than 20% by weight, preferably a maximum of 10% by weight, and especially 0 - 5% by weight, relative to the (meth)acrylate copolymer.



Examples of such other polymers are: polyvinyl pyrrolidones, polyvinyl alcohols, cationic (meth)acrylate copolymers from methylmethacrylate and/or ethylacrylate and 2-dimethylaminoethylmethyl acrylate (EUDRAGIT® E100), carboxymethyl cellulose salts, hydroxypropyl cellulose (HPMC), neutral (meth)acrylate copolymers from methylmethacrylate and ethylacrylate (dry substance from EUDRAGIT® NE 30D), copolymers from methylmethacrylate and butylmethacrylate (PLASTOID® B) or (meth)acrylate copolymers with quaternary ammonium groups, containing trimethylammoniummethylmethacrylate chloride as a monomer (EUDRAGIT® RL and EUDRAGIT® RS respectively).

#### Low-Boiling Components

In its commercial form, the familiar (meth)acrylate copolymer almost always has content of more than 0.5% by weight of low-boiling components with a vapor pressure of at least 1.9 bar at 120°C. The standard amounts of these components are in the range of 0.7 to 2.0% by weight. The low-boiling components primarily involve water that is absorbed from the air humidity or is included in the production process of the polymers.

#### Step B)

Degassing the mixture at temperatures of at least 120°C, preferably at a minimum of 150°C and a maximum of 250°C, whereby the content of low-boiling components with a minimum vapor pressure of 1.9 bar at 120°C is reduced to a maximum of 0.5% by weight, preferably a maximum of 0.2% by weight, and especially a maximum of 0.1% by weight. This prevents any sudden undesired out-gassing during the injection molding process in step c) that would lead to the formation of bubbles or foaming within the molded body being created that would make it unusable.

Since the listed (meth)acrylate copolymers either have a low glass transition temperature and may therefore stick together even at low temperatures or are thermally labile, low-boiling components cannot usually be removed by simple drying at a high temperature.

Degassing step b) is therefore performed preferably by extrusion drying by means of an extruder with a degassing zone or by means of injection molding equipment with an injection molding die with a preceding degassing opening.

For effective degassing operation, a vacuum-producing pump (e.g., a water jet pump) can also be installed at the degassing opening of the extruder or the injection molding machine. The partial vacuum that can be created in this way leads to further removal of the low-boiling components, such as, for example, moisture from the molten masses. Partial vacuums created in this way can be from 800 mbar to 10 mbar.

The degassed extruded material obtained by extrusion drying in an extruder with a degassing zone can be fed directly to the injection molding machine with no further steps to remove low-boiling components and can be processed directly into molded bodies.

In the case of degassing on an injection molding installation with a degassing opening in the injection molding cylinder, degassing is performed before the molten plastic mass is pressed into the injection molded shape by means of said degassing opening in the injection molding cylinder.

#### Step C)

Injecting the molten and degassed mixture into the mold cavity of an injection molding die, the mold cavity having a temperature that is at least 10°C, preferably at least 12°C, and ideally at least 15°C, especially at least 25°C or even at least 35°C below the glass transition temperature of the (meth)acrylate copolymer, cooling the molten mixture and removing the resulting molded body from the mold.

The thermoplastic processing is performed in the familiar manner by means of an injection molding machine at temperatures in the range of 80 to 220°C, especially between 120°C and 160°C and at pressures of 60 to 400 bar.

The mold temperature is, at glass transition temperatures, lower depending on the (meth)acrylate copolymers used in a range of, for example, 40°C to 80°C, for example at a maximum of 30 or a maximum of 20°C so that the copolymer can be solidified a short time after the injection process in the mold and the finished molded body can be removed from the mold.

The molded bodies can be removed from the mold cavity of the injection molding die without breaking and have an even, compact, blemish-free surface. The molded body is distinguished by a mechanical stability under load or elasticity and resistance to breakage.

It has, in particular, an ISO 179 impact strength measured on test specimens of at least 5 KJ/m<sup>2</sup>, preferably at least 10 KJ/m<sup>2</sup>, and ideally 15 KJ/m<sup>2</sup>.

The VST (A10) thermal stability, measured on test specimens according to ISO 306, is approximately between 30°C and 60°C.

The molded bodies obtained by the invention may have, for example, the form of a capsule, part of a capsule, e.g., a capsule half, or a two-part capsule, serving as a container for a pharmaceutically active substance. Active substance can be inserted, for example in the form of pellets, and the two capsule halves can then be joined together by adhesion, or by laser, ultrasonic or microwave welding, or by means of a snap connection.

According to this method, capsules made of different material (e.g., gelatines, anhydrolyzed starch, HPMC or other methacrylates) can be combined with each other. The molded body may therefore also be part of a dosage unit.

Other forms, such as tablets or lense geometries, are possible. In this case the compound used for the injection molding already contains the pharmaceutical substance. In the final form, the active substance is distributed as evenly as possible in crystalline (solid dispersion) or dissolved (solid solution) form.

## EXAMPLES

### Example 1: Molded Body Soluble in Intestinal Juice

10 kg of a (meth)acrylate copolymer in granulate form, consisting of methylmethacrylate, methylacrylate and methacrylic acid in a 25:65:10 ratio, are placed in a 30 liter mixing container made of stainless steel, and 12.5 g stearyl alcohol (0.25% by weight) are weighed in. The contents are then mixed for 5 minutes on an asymmetric mixer. The mixture produced were placed on a Leistritz LMS 30.34 twin screw extruder to produce a compound according to the invention.

The set melting temperature was 180°C at a screw speed of 120 rpm.

After a length of 50% of the total length of the twin screw extruder, there is an opening in the cylinder wall via which triethyl citrate in an amount of 1% relative to the polymer amount is pumped in by means of a membrane pump. After a mixing zone for the homogenization of the mixture, there is a degassing opening in the screw cylinder which has a opening to the environment. Vapor can be observed coming out of the degassing zone. Four strands were molded from the extruder by means of a nozzle, drawn off via a cooled plate and cut into granulate. The moist granulate content obtained was found to be 0.08% by the K. Fischer method. Examination of the non-extruded starting granulate revealed a water content of 1.2%.

### Injection Molding Processing of the Granulate Obtained

The degassed and granulated mixture thus obtained was put into the funnel of an injection molding machine (Allrounder 250-125, Arburg Co.) and injection molded into capsules.

A quadruple injection molding die with a cold-gate gating system was used. The capsules have a length of 16 mm, a mean outside diameter of 6.8 mm that is reduced to 4 mm toward the closed end, and a wall thickness of 0.6 mm.

The following temperatures were set on the injection molding machine: zone 1 (feed zone): 70°C; zone 2: 160°C; zone 3: 160°C; zone 4: 160°C; zone 5 (nozzle): 130°C. Injection pressure 60 bar, dwell pressure 50 bar, dynamic pressure 3 bar. Die temperature: 17°C

After injection of the molten mass and a dwell pressure time of 6 seconds, the die was opened after a cooling time of 18 seconds and the capsules were removed. The molded parts were able to be removed from the injection molding die with no breakage. Transparent capsules were obtained that are mechanically stable and may be used for further tests.

After the injection molding of 300 injection operations, the cycle was interrupted to verify the mold surface. No coating could be found. The polished mold surface is metallically bright with a high gloss.

Example 2: (Example for Comparison)

A mixture was produced as in the example in EP 0,704,207 A2. Instead of the copolymers described in that patent, a (meth)acrylate copolymer in granulate form, consisting of methylmethacrylate, methylacrylate and methacrylic acid in a 25:65:10 ratio was used and mixed with 6% by weight glycerol monostearate in accordance with EP 0,704,207.

10 kg of the (meth)acrylate copolymer and 600 g glycerol monostearate were continuously added via a gravimetric dosing device into the feed zone of the twin-screw extruder.

The components were homogeneously mixed into the molten mass in the extruder at a screw speed of 120 rpm and a melting temperature of 160°C.

The granulate was placed on the injection molding machine as in Example 1 and processed with the parameter setting being respected.

After 14 injection cycles, dull areas could be found on the surfaces of the capsules produced. The injection cycle was interrupted and the injection molding die was inspected. A coating was found on the highly polished surfaces of the die inserts. The coating was wiped off with cotton wool soaked in acetone and analyzed. Glycerol monostearate was found.

Example 3: (Example for Comparison)

A mixture (compound) was produced on the twin-screw extruder as in Example 1, but the degassing opening at the end of extruder was closed.

The moisture content of the granulate obtained was found to be 1.2% water using the K. Fischer method.

The granulate obtained was applied to the injection molding machine and processed as described in Example 1. The capsules obtained showed surface defects such as streaks, furrows and unevenness and do not meet the requirements set.

## CLAIMS

## 1. Method for producing molded bodies by means of injection molding

with the steps

## A) Melting a mixture made up of

- a) a (meth)acrylate copolymer which comprises 40 to 100% by weight of radically polymerized C<sub>1</sub> to C<sub>4</sub> alkyl esters of acrylic or methacrylic acid and 0 to 60% by weight (meth)acrylate monomers with an anionic group in the alkyl radical, which contains 0.1 to 3% by weight of a parting agent

and optionally

- c) 0 to 50% by weight of a desiccant
- d) 0 to 30% by weight of a softener
- e) 0 to 100% by weight of additives or adjuvants
- f) 0 to 100% by weight of a pharmaceutically active substance
- g) 0 to 20% by weight of another polymer or copolymer

may be contained in the mixture, the indicated quantities of components b) through g) relating to the (meth)acrylate copolymer and

the mixture having, before melting, a content of more than 0.5% by weight of low-boiling components with a vapor pressure of at least 1.9 bar at 120°C.

B) Degassing the mixture in the thermoplastic state at temperatures of at least 120°C, whereby the content of low-boiling components with a vapor pressure of at least 1.9 bar at 120°C is lowered to no more than 0.5% by weight.

C) Injecting the molten and degassed mixture into the mold cavity of an injection molding die, the mold cavity having a temperature that is at least 10°C below the glass transition temperature of the (meth)acrylate copolymer; cooling the molten mixture and removing the resulting molded body from the mold.

- 2. Method as in Claim 1, characterized in that the degassing step b) is performed by means of an extruder with a degassing zone or by means of an injection molding installation with a degassing opening preceding the injection molding die in the injection molding cylinder.
- 3. Method as in Claim 1 or 2, characterized in that the (meth)acrylate copolymer contains 1 to 50% by weight methacrylic acid as a (meth)acrylate monomer with an anionic group in the alkyl radical.

4. Method as in one or more of Claims 1 through 3, characterized in that the mixture contains 0.5 to 25% by weight of a softener.
5. Injection molded body that can be produced in accordance with one or more of Claims 1 through 4.
6. Molded body as in Claim 5, characterized in that it has an impact strength according to ISO 179 of at least 5 KJ/m<sup>2</sup>.
7. Molded body as in Claim 5 or 6, characterized in that it involves a capsule, part of a capsule or part of a dosage unit.
8. Molded body as in Claim 5 or 6, characterized in that it contains a pharmaceutically active substance.
9. Use of a molded body in accordance with one or more of Claims 5 through 8 as a container or carrier for a pharmaceutically active substance.

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES  
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
21. Juni 2001 (21.06.2001)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
WO 01/43935 A2

- (51) Internationale Patentklassifikation<sup>7</sup>: B29C (72) Erfinder; und  
(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): PETEREIT, Hans-Ulrich [DE/DE]; Händelstrasse 40, 64291 Darmstadt (DE). BECKERT, Thomas [DE/DE]; Carlo-Mierendorff-Strasse 36, 64297 Darmstadt (DE). ASSMUS, Manfred [DE/DE]; Erbsengasse 9, 64404 Bickenbach (DE). HÖSS, Werner [DE/DE]; Hohebergstrasse 43, 63150 Heusenstamm (DE). FUCHS, Wolfgang [DE/DE]; Hauptstrasse 20, 64665 Alsbach (DE). SCHIKOWSKY, Hartmut [DE/DE]; Karlstrasse 1, 64285 Darmstadt (DE).
- (21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP00/12467
- (22) Internationales Anmeldedatum:  
9. Dezember 2000 (09.12.2000)
- (25) Einreichungssprache: Deutsch
- (26) Veröffentlichungssprache: Deutsch
- (30) Angaben zur Priorität:  
199 61 334.6 17. Dezember 1999 (17.12.1999) DE
- (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): RÖHM GMBH [DE/DE]; Kirschenallee, 64293 Darmstadt (DE).
- (81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DK, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: INJECTION MOLDING METHOD FOR NEUTRAL AND ACIDIC-GROUP CONTAINING (METH)ACRYLATE COPOLYMERS

(54) Bezeichnung: SPRITZGUSSVERFAHREN FÜR NEUTRALE UND SÄUREGRUPPENHALTIGE (METH)ACRYLAT-COPOLYMERE

(57) Abstract: The invention relates to a method for producing molded bodies by injection molding that comprises the following steps: A) melting a mixture from a) a (meth)acrylate copolymer that is composed of 40 to 100 % by weight of radically polymerized C<sub>1</sub>- to C<sub>4</sub> alkyl esters of the acrylic or methacrylic acid and 0 to 60 % by weight of (meth)acrylate monomers with an anionic moiety in the alkyl group. Said (meth)acrylate copolymer contains b) 0.1 to 3 % by weight of a parting compound. Optionally, c) 0 to 50 % by weight of a desiccant, d) 0 to 30 % by weight of a softener, e) 0 to 100 % by weight of additives or adjuvants, f) 0 to 100 % by weight of a pharmaceutical agent, and g) 0 to 20 % by weight of another polymer or copolymer can be contained in the mixture. The quantities indicated of components b) to g) relate to the (meth)acrylate copolymer a) and the mixture has a content in low-boiling components with a steam pressure of at least 1.9 bar at 120 °C of more than 0.5 % by weight before the mixture is molten. The inventive method further comprises the steps B) degassing the mixture in the thermoplastic state at temperatures of at least 120 °C, thereby reducing the content in low-boiling components with a steam pressure of at least 1.9 bar at 120 °C to not less than 0.5 % by weight, and C) injecting the molten and degassed mixture into the mold cavity of an injection-molding tool, said mold cavity having a temperature that ranges at least 10 °C below the glass transition temperature of the (meth)acrylate copolymer. The molten mixture is then cooled and the molded body obtained is removed from the mold.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von Formkörpern mittels Spritzguß mit den Verfahrensschritten: A) Aufschmelzen einer Mischung aus: a) einem (Meth)acrylat-Copolymeren, das sich aus 40 bis 100 Gew.-% radikalisch polymerisierten C<sub>1</sub>- bis C<sub>4</sub>-Alkylestern der Acryl- oder der Methacrylsäure und 0 bis 60 Gew.-% (Meth)acrylat-Monomeren mit einer anionischen Gruppe im Alkylrest zusammensetzt, das b) 0.1 bis 3 Gew.-% eines Trennmittels enthält und gegebenenfalls c) 0 bis 50 Gew.-% eines Trockenstellmittels, d) 0 bis 30 Gew.-% eines Weichmachers, e) 0 bis 100 Gew.-% Additive oder Hilfsstoffe, f) 0 bis 100 Gew.-% eines pharmazeutischen Wirkstoffs, g) 0 bis 20 Gew.-% eines weiteren Polymeren oder Copolymeren in der Mischung enthalten sein können, wobei sich die Mengenangaben der Komponenten b) bis g) auf das (Meth)acrylat-Copolymere a) beziehen und die Mischung vor dem Aufschmelzen einen Gehalt an niedrigsiedenden Bestandteilen mit einem Dampfdruck von mindestens 1,9 bar bei 120 °C von über 0,5 Gew.-% aufweist, B) Entgasen der Mischung im thermoplastischen Zustand bei Temperaturen von mindestens 120 °C, wodurch der Gehalt der niedrigsiedenden Bestandteile mit einem Dampfdruck von mindestens 1,9 bar bei 120 °C auf höchstens 0,5 Gew.-% gesenkt wird, C) Einspritzen der aufgeschmolzenen und entgasten Mischung in den Formhohlraum eines Spritzgießwerkzeugs, wobei der Formhohlraum eine Temperatur aufweist, die mindestens 10 °C unterhalb der Glasübergangstemperatur des (Meth)acrylat-Copolymeren liegt, Abkühlen der Schmelzmischung und Entnahme des erhaltenen Formkörpers aus der Form.

WO 01/43935 A2



(84) Bestimmungsstaaten (*regional*): ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

**Veröffentlicht:**

— Ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts.

*Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes, und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.*



Spritzgussverfahren für neutrale und säuregruppenhaltige (Meth)acrylat-Copolymere

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von Formkörpern mittels Spritzguß, die Formkörper selbst und deren Verwendung für pharmazeutische Zwecke.

Stand der Technik

US 5 644 011 betrifft darmsaftlösliche Überzugs- und Bindemittel für Arzeniformen enthaltend Copolymerisate aus 10 bis 25 Gew.-% Methacrylsäure, 40 bis 60 Gew.-% Methylacrylat und 20 bis 40 Gew.-% Methylmethacrylat. Die Anwendung erfolgt aus wäßriger Dispersion oder organischer Lösung.

EP 0 704 207 A2 beschreibt thermoplastische Kunststoffe für darmsaftlösliche Arzneiumhüllungen. Es handelt sich dabei um Mischpolymerisate aus 16 bis 40 Gew.-% Acryl- oder Methacrylsäure, 30 bis 80 Gew.-% Methylacrylat und 0 bis 40 Gew.-% anderen Alkylestern der Acrylsäure und/oder Methacrylsäure.

Im Beispiel werden entsprechende Mischpolymerisate bei 160 °C aufgeschmolzen und nach Zugabe von 6 Gew.-% Glycerinmonostearat gemischt. Die Mischung wird gebrochen und zu einem Pulver vermahlen. Das Pulver wird in die Vorkammer eines Spritzpreßwerkzeugs gefüllt und bei 170 °C unter einem Druck von 150 bar durch eine 0,5 mm weite Öffnung in den Formhohlraum gespritzt. Nach Abkühlung erhält man blasenfreie, leicht opake, dünnwandige Arzneimittelkapseln. Besondere Maßnahmen zur Entfernung niedrig siedender Bestandteile unmittelbar vor der Spritzgußverarbeitung sind nicht offenbart.

### Aufgabe und Lösung

Es wurde als Aufgabe gesehen, ein gegenüber der EP 0 704 207 A2 weiterentwickeltes Verfahren bereitzustellen, daß es erlaubt, neutrale oder anionische (Meth)acrylat-Copolymere im Spritzgußverfahren so zu verarbeiten, daß Spritzgießwerkzeugverunreinigungen möglichst nicht auftreten und zugleich hohe Ausbeuten bruch- und schlierenfreier Formkörper mit nur geringem Ausschuß erhalten werden können. Es sollen Formkörper erhalten werden, die hohen mechanischen Anforderungen genügen, maßhaltig sind um mit anderen Formkörpern einfach gefügt werden zu können und eine glatte, geschlossene Oberfläche ohne Poren und Riefen besitzen und sich daher als Träger oder als Behältnisse für pharmazeutische Wirkstoffe z. B. als Kapseln (Steckkapseln) oder Teile eignen.

Die Aufgabe wird gelöst durch ein Verfahren zur Herstellung von Formkörpern mittels Spritzguß

mit den Verfahrensschritten

#### A) Aufschmelzen einer Mischung aus

a) einem (Meth)acrylat-Copolymeren, das sich aus 40 bis 100 Gew.-% radikalisch polymerisierten C<sub>1</sub>- bis C<sub>4</sub>-Alkylestern der Acryl- oder der Methacrylsäure und 0 bis 60 Gew.-% (Meth)acrylat-Monomeren mit einer anionischen Gruppe im Alkylrest zusammensetzt, das

b) 0,1 bis 3 Gew.-% eines Trennmittels enthält

und gegebenenfalls

c) 0 bis 50 Gew.-% eines Trockenstellmittels

d) 0 bis 30 Gew.-% eines Weichmachers

e) 0 bis 100 Gew.-% Additiven oder Hilfsstoffe

f) 0 bis 100 Gew.-% eines pharmazeutischen Wirkstoffs

g) 0 bis 20 Gew.-% eines weiteren Polymeren oder Copolymeren

in der Mischung enthalten sein können, wobei sich die Mengenangaben der Komponenten b) bis g) auf das (Meth)acrylat-Copolymere a) beziehen und

die Mischung vor dem Aufschmelzen einen Gehalt an niedrigsiedenden Bestandteilen mit einem Dampfdruck von mindestens 1,9 bar bei 120°C von über 0,5 Gew.-% aufweist,

B) Entgasen der Mischung im thermoplastischen Zustand bei Temperaturen von mindestens 120 °C, wodurch der Gehalt der niedrigsiedenden Bestandteile mit einem Dampfdruck von mindestens 1,9 bar bei 120°C auf höchstens 0,5 Gew.-% gesenkt wird

C) Einspritzen der aufgeschmolzenen und entgasten Mischung in den Formhohlraum eines Spritzgießwerkzeugs, wobei der Formhohlraum eine Temperatur aufweist, die mindestens 10 °C unterhalb der Glas temperatur des (Meth)acrylat-Copolymeren liegt, Abkühlen der Schmelzemischung und Entnahme des erhaltenen Formkörpers aus der Form.

Mittels des erfindungsgemäßen Verfahren sind neue spritzgegossene Formkörper erhältlich, die Anforderungen hinsichtlich hoher mechanischer Festigkeit, maßhaltig sind um mit anderen Formkörpern einfach gefügt werden zu können und eine glatte, geschlossene Oberfläche ohne Poren und Riefen besitzen und hoher Temperaturstabilität genügen.

### Ausführung der Erfindung

Das erfindungsgemäße Verfahren zur Herstellung von Formkörpern mittels Spritzguß gliedert sich in die Verfahrensschritte A), B) und C).

Verfahrensschritt A) Aufschmelzen einer Mischung aus

- a) einem (Meth)acrylat-Copolymeren, das sich aus 40 bis 100 Gew.-% radikalisch polymerisierten C<sub>1</sub>- bis C<sub>4</sub>-Alkylestern der Acryl- oder der Methacrylsäure und 0 bis 60 Gew.-% (Meth)acrylat-Monomeren mit einer anionischen Gruppe im Alkylrest zusammensetzt, das
  - b) 0,1 bis 3 Gew.-% eines Trennmittels enthält
- und gegebenenfalls
- c) 0 bis 50 Gew.-% eines Trockenstellmittels
  - d) 0 bis 30 Gew.-% eines Weichmachers
  - e) 0 bis 100 Gew.-% Additive oder Hilfsstoffe
  - f) 0 bis 100 Gew.-% eines pharmazeutischen Wirkstoffs
  - g) 0 bis 20 Gew.-% eines weiteren Polymeren oder Copolymeren

in der Mischung enthalten sein können, wobei sich die Mengenangaben der Komponenten b) bis g) auf das (Meth)acrylat-Copolymere a) beziehen und

die Mischung vor dem Aufschmelzen einen Gehalt an niedrigsiedenden Bestandteilen mit einem Dampfdruck von mindestens 1,9 bar bei 120°C von über 0,5 Gew.-% aufweist,

Das Aufschmelzen des Copolymeren, das in Granulatform oder Pulverform vorliegt, erfolgt bevorzugt in einem Extruder bei einer Temperatur von 120°C bis 250 °C

#### Die Mischung

Die Mischung besteht aus den Komponenten a) und b) sowie optional c) bis g)

#### Das (Meth)acrylat-Copolymer a)

Das (Meth)acrylat-Copolymere besteht zu 40 bis 100, bevorzugt zu 45 bis 99, insbesondere zu 85 bis 95 Gew.-% aus radikalisch polymerisierten C<sub>1</sub>- bis C<sub>4</sub>-Alkylestern der Acryl- oder der Methacrylsäure und kann 0 bis 60, bevorzugt 1 bis 55, insbesondere 5 bis 15 Gew.-% (Meth)acrylat-Monomere mit einer anionischen Gruppe im Alkylrest enthalten.

C<sub>1</sub>- bis C<sub>4</sub>-Alkylestern der Acryl- oder Methacrylsäure sind insbesondere Methylmethacrylat, Ethylmethacrylat, Butylmethacrylat, Methylacrylat, Ethylacrylat und Butylacrylat.

Ein (Meth)acrylat-Monomeren mit einer anionischen Gruppe im Alkylrest kann z. B. Acrylsäure, bevorzugt jedoch Methacrylsäure sein.

Geeignet sind z. B. neutrale (Meth)acrylat Copolymere aus 20 bis 40 Gew.-% Ethylacrylat und 60 bis 80 Gew.-% Methylmethacrylat (Typ EUDRAGIT® NE).

Weiterhin geeignet sind anionische (Meth)acrylat Copolymere aus 40 bis 60, Gew.-% Methacrylsäure und 60 bis 40 Gew.-% Methylmethacrylat oder 60 bis 40 Gew.-% Ethylacrylat (Typen EUDRAGIT® L oder EUDRAGIT® L100-55).

Ebenso geeignet sind anionische (Meth)acrylat Copolymere aus 20 bis 40 Gew.-% Methacrylsäure und 80 bis 60 Gew.-% Methylmethacrylat (Typ EUDRAGIT® S).

Besonders gut geeignet sind (Meth)acrylat Copolymere, bestehend aus 10 bis 30 Gew.-%, Methylmethacrylat, 50 bis 70 Gew.-% Methylacrylat und 5 bis 15 Gew.-% Methacrylsäure (Typ EUDRAGIT® FS).

Die Copolymere werden in an sich bekannter Weise durch radikalische Substanz-, Lösungs-, Perl- oder Emulsionspolymerisation erhalten. Sie müssen vor der Verarbeitung durch geeignete Mahl-, Trocken- oder Sprühprozesse in den erfindungsgemäßen Teilchengrößenbereich gebracht werden. Dies kann durch einfaches Brechen extrudierter und abgekühlter Granulatstränge oder Heißabschlag erfolgen.

Insbesondere bei Mischung mit weiteren Pulvern oder Flüssigkeiten kann der Einsatz von Pulvern vorteilhaft sein. Geeignete Gerätschaften zur Herstellung der Pulver sind dem Fachmann geläufig, z. B. Luftstrahlmühlen, Stiftmühlen, Fächermühlen. Gegebenenfalls können entsprechende Siebungsschritte einbezogen werden. Eine geeignete Mühle für industrielle Großmengen ist zum Beispiel eine Gegenstrahlmühle (Multi Nr. 4200), die mit ca. 6 bar Überdruck betrieben wird.

#### Trennmittel (Formtrennmittel) b)

Die Mischung enthält 0,1 bis 3, bevorzugt 0,2 bis 1 Gew.-% eines Trennmittels bezogen auf das (Meth)acrylat-Copolymere.

Im Gegensatz zu Trockenstellmitteln haben Formtrennmittel die Eigenschaft, die Klebkraft zwischen dem Formteilen und der Werkzeugwandung, durch die das Formteil hergestellt wird, zu reduzieren. Dadurch wird es möglich, Formteile herzustellen, die nicht zerbrochen und geometrisch bei der Entformung nicht deformiert werden. Formtrennmittel sind meist teilverträglich oder unverträglich mit den Polymeren, in denen sie besonders wirksam sind. Durch die Teil- bzw Unverträglichkeit tritt beim Einspritzen der Schmelze in den Formhohlraum eine Migration in die Grenzfläche des Überganges zwischen Werkzeugwandung und Formteil auf.

Damit Formtrennmittel besonders vorteilhaft migrieren können, muss der Schmelzpunkt des Formtrennmittels 20°C bis 100°C unterhalb der Verarbeitungstemperatur des Polymeren liegen.

Beispiele für Trennmittel (Formtrennmittel) sind:

Ester von Fettsäuren oder Fettsäureamide, aliphatische, langkettige Carbonsäuren, Fettalkohole sowie deren Ester, Montan- oder Paraffinwaxse und Metallseifen, insbesondere zu nennen sind Glycerolmonostearat, Stearylalkohol, Glycerolbehensäureester, Cetylalkohol, Palmitinsäure, Kanaubawachs, Bienenwachs etc..

#### Trockenstellmittel c)

Die Mischung kann 0 bis 50, bevorzugt 10 bis 30 Gew.-% eines Trockenstellmittels bezogen auf das (Meth)acrylat-Copolymere enthalten.

Trockenstellmittel haben folgende Eigenschaften: sie verfügen über große spezifische Oberflächen, sind chemisch inert, sind gut rieselfähig und feinteilig. Aufgrund dieser Eigenschaften lassen sie sich vorteilhaft in Schmelzen homogen verteilen und erniedrigen die Klebrigkeit von Polymeren, die als funktionelle Gruppen stark polare Comonomere enthalten.

Beispiele für Trockenstellmittel sind:

Aluminiumoxid, Magnesiumoxid, Kadmium, Talkum, Kieselsäure (Aerosile), Bariumsulfat, Ruß und Cellulose.

#### Weichmacher d)

Die Mischung kann 0 bis 30, bevorzugt 0,5 bis 15 Gew.-% eines Weichmachers bezogen auf das (Meth)acrylat-Copolymere enthalten.

Der Zusatz von Weichmacher bewirkt eine geringere Sprödigkeit der Formkörper. Dadurch reduziert sich der Anteil gebrochener Formkörper nach Entformung. Ohne Weichmacher liegt der Anteil einwandfrei entnommener

Formkörper bei den meisten Mischungen in der Regel bei etwa 85 %. Mit Weichmacherzusatz kann der Anteil an Entformungsbruch reduziert werden, so daß die Ausbeuten insgesamt meist auf 95 bis 100 % gesteigert werden können.

Als Weichmacher geeignete Stoffe haben in der Regel ein Molekulargewicht zwischen 100 und 20 000 und enthalten eine oder mehrere hydrophile Gruppen im Molekül, z. B. Hydroxyl-, Ester- oder Aminogruppen. Geeignet sind Citrate, Phthalate, Sebacate, Rizinusöl. Beispiele geeigneter Weichmacher sind Citronensäurealkylester, Glycerinester, Phtalsäurealkylester, Sebacinsäurealkylester, Sucroseester, Sorbitanester, Dibutylsebacat und Polyethylenglykole 400 g/mol bis 20.000 g/mol.

Bevorzugte Weichmacher sind Tributylcitrat, Triethylcitrat, Acetyltriethylcitrat, Dibutylsebacat und Diethylsebacat.

#### Additive oder Hilfsstoffe e)

Die Mischung kann 0 bis 100 Gew.-% von in der pharmazeutisch üblichen Additiven oder Hilfsstoffe bezogen auf das (Meth)acrylat-Copolymere enthalten.

Hier sind z. B. Stabilisatoren, Farbstoffe, Antioxidantien, Netzmittel, Pigmente, Glanzmittel etc. zu nennen.

#### Pharmazeutischer Wirkstoff f)

Die Mischung kann 0 bis 100 Gew.-% eines oder mehrerer pharmazeutischer Wirkstoffe bezogen auf das (Meth)acrylat-Copolymere enthalten.

Es sollen dabei solche pharmazeutische Wirkstoffe eingesetzt werden, die sich bei Verarbeitungstemperatur nicht zersetzen.

Die im Sinne der Erfindung eingesetzten Arzneistoffe (pharmazeutischer Wirkstoffe) sind dazu bestimmt, am oder im menschlichen oder tierischen Körper Anwendung zu finden, um



1. Krankheiten, Leiden, Körperschäden oder krankhafte Beschwerden zu heilen, zu lindern, zu verhüten oder zu erkennen.

2. die Beschaffenheit, den Zustand oder die Funktionen des Körpers oder seelische Zustände erkennen lassen.

3. vom menschlichen oder tierischen Körper erzeugte Wirkstoffe oder Körperflüssigkeiten zu ersetzen.

4. Krankheitserreger, Parasiten oder körperfremde Stoffe abzuwehren, zu beseitigen oder unschädlich zu machen oder

5. die Beschaffenheit, den Zustand oder die Funktionen des Körpers oder seelische Zustände zu beeinflussen.

Gebräuchliche Arzneistoffe sind Nachschlagewerken, wie z.B. der Roten Liste oder dem Merck Index zu entnehmen.

Erfindungsgemäß können alle Wirkstoffe eingesetzt werden, die die gewünschte therapeutische Wirkung im Sinne der obigen Definition erfüllen und eine ausreichende Stabilität sowie Penetrationsfähigkeit durch die Haut besitzen.

Wichtige Beispiele (Gruppen und Einzelsubstanzen) ohne Anspruch auf Vollständigkeit sind folgende:

Analgetika,

Antiallergika, Antiarrhythmika

Antibiotika, Chemotherapeutika, Antidiabetika, Antidote,  
Antiepileptika, Antihypertonika, Antihypotonika,  
Antikoagulantia, Antimykotika, Antiphlogistika,  
Betarezeptorenblocker, Calciumantagonisten und ACE-Hemmer,  
Broncholytika/Antiasthmatica, Cholinergika, Corticoide (Interna),  
Dermatika, Diuretika, Enzyminhibitoren, Enzympräparate und  
Transportproteine,  
Expectorantien, Geriatrika, Gichtmittel, Grippemittel,  
Hormone und deren Hemmstoffe, Hypnotika/Sedativa, Kardiaka, Lipidsenker,  
Nebenschilddrüsenhormone/Calciumstoffwechselregulatoren,  
Psychopharmaka, Sexualhormone und ihre Hemmstoffe,  
Spasmolytika, Sympatholytika, Sympathomimetika, Vitamine,  
Wundbehandlungsmittel, Zytostatika.

Beispiele für zum Einfüllen in die Formkörper (Kapseln) oder auch für die  
Einarbeitung in die Formkörper geeignete Wirkstoffe sind: Ranitidin,  
Simvastatin, Enalapril, Fluoxetin, Amlodipin, Amoxicillin, Sertalin, Nifedipin,  
Ciprofloxacin, Acyclovir, Lovastatin, Epoetin, Paroxetin, Captopril, Nabumeton,  
Granisetron, Cimetidin, Ticarcillin, Triamteren, Hydrochlorothiazid, Verapamil,  
Paracetamol, Morphinderivate, Topotecan oder der pharmazeutisch  
verwendeten Salze.

#### Weitere Polymere oder Copolymere g)

Die Mischung kann 0 bis 20 Gew.-% eines weiteren Polymeren oder  
Copolymeren bezogen auf das (Meth)acrylat-Copolymere enthalten.

Zur Steuerung der Wirkstoffabgabe kann es im Einzelfall vorteilhaft sein,  
weitere Polymere zuzumischen. Der Anteil weiterer Polymere an der Mischung  
beträgt jedoch nicht mehr als 20 Gew.-%, bevorzugt höchstens 10 Gew.-%,  
insbesondere 0 - 5 Gew.-%, bezogen auf das (Meth)acrylat-Copolymere.

Beispiele für solche weiteren Polymere sind: Polyvinylpyrrolidone, Polyvinylalkohole, kationische (Meth)acrylat-Copolymere aus Methylmethacrylat und/oder Ethylacrylat und 2-Dimethylaminoethylmethacrylat (EUDRAGIT® E100), Carboxymethylcellulose-Salze, Hydroxypropylcellulose (HPMC), neutrale (Meth)acrylat Copolymere aus Methylmethacrylat und Ethylacrylat (Trockensubstanz aus EUDRAGIT® NE 30 D), Copolymere aus Methylmethacrylat und Butylmethacrylat (PLASTOID® B) oder (Meth)acrylat Copolymere mit quaternären Ammoniumgruppen, Trimethylammoniummethylmethacrylat-Chlorid als Monomer enthaltend (EUDRAGIT® RL bzw. EUDRAGIT® RS).

#### Niedrigsiedende Bestandteile

Das an sich bekannte (Meth)acrylat-Copolymer weist in seiner Handelsform praktisch immer einen Gehalt an niedrigsiedenden Bestandteilen mit einem Dampfdruck von mindestens 1,9 bar bei 120°C von über 0,5 Gew.-% auf. Übliche Gehalte dieser Bestandteile liegen im Bereich von 0,7 bis 2,0 Gew.-%. Bei den niedrigsiedenden Bestandteilen handelt es sich in der Hauptsache um Wasser, das aus der Luftfeuchtigkeit aufgenommen wird oder aus dem Herstellprozeß der Polymeren mit enthalten ist.

#### Verfahrensschritt B)

Entgasen der Mischung bei Temperaturen von mindestens 120 °C, bevorzugt mindestens 150 °C und höchstens 250 °C, wodurch der Gehalt der niedrigsiedenden Bestandteile mit einem Dampfdruck von mindestens 1,9 bar bei 120°C auf höchstens 0,5 Gew.-%, bevorzugt höchstens 0,2 Gew.-%, besonders bevorzugt höchstens 0,1 Gew.-% gesenkt wird. Dadurch kann vermieden werden, daß es während des Spritzgußvorganges in Verfahrensschritt c) zu einer unerwünschten plötzlichen Ausgasung kommt, die zu Blasenbildung oder einem Aufschäumen innerhalb des entstehenden Formkörpers führen würde, der dann unbrauchbar wäre.

Da die angeführten (Meth)acrylat-Copolymere entweder eine niedrige Glasstemperatur aufweisen und deshalb schon bei niedrigen Temperaturen verkleben können oder aber thermisch labil sind, können niedrigsiedende Bestandteile in der Regel nicht durch einfaches Trocknen bei erhöhter Temperatur entfernt werden.

Deshalb wird der Entgasungsschritt b) bevorzugt durch Extrusionstrocknung mittels eines Extruders mit Entgasungszone oder mittels einer Spritzgießanlage mit einem Spritzgießwerkzeug mit vorgeschalteter Entgasungsöffnung ausgeführt.

Zum effektiveren Betrieb der Entgasung kann auch die Installation einer vakuum erzeugenden Pumpe (z. B. Wasserstrahlpumpe) an der Entgasungsöffnung des Extruders oder der Spritzgießmaschine vorgenommen werden. Die damit erzeugbaren Unterdrücke führen zu einer weitgehenderen Entfernung der niedrigsiedenden Bestandteile, wie z.B. Feuchtigkeit aus der Schmelze. Dadurch erzeugbare Unterdrücke können von 800 mbar bis 10 mbar liegen.

Das durch Extrusionstrocknung in einem Extruder mit Entgasungszone erhaltene, entgaste Extrudat kann ohne weitere Verfahrensschritte zur Entfernung niedersiedender Bestandteile unmittelbar auf die Spritzgießmaschine gegeben und direkt zu Formkörpern verarbeitet werden.

Beim Entgasen auf einer Spritzgießanlage mit vorhandener Entgasungsöffnung im Spritzgießzylinder erfolgt die Entgasung vor dem Einpressen der Kunststoffschmelze in die Spritzgießform mittels der genannten Entgasungsöffnung im Spritzgießzylinder.

Verfahrensschritt C)

Einspritzen der aufgeschmolzenen und entgasten Mischung in den Formhohlraum eines Spritzgießwerkzeugs, wobei der Formhohlraum eine Temperatur aufweist, die mindestens 10 °C, bevorzugt mindestens 12 °C, besonders bevorzugt mindestens 15 °C, insbesondere mindestens 25 °C oder sogar mindestens 35 °C unterhalb der Glas temperatur des (Meth)acrylat-Copolymeren liegt, Abkühlen der Schmelzemischung und Entnahme des erhaltenen Formkörpers aus der Form.

Die thermoplastische Verarbeitung erfolgt in an sich bekannter Weise mittels einer Spritzgußmaschine bei Temperaturen im Bereich von 80 bis 220 °C, insbesondere zwischen 120 °C und 160°C und bei Drücken von 60 bis 400bar.

Die Formtemperatur liegt bei Glas temperaturen der eingesetzten (Meth)acrylat-Copolymeren in Bereich von z. B. 40°C bis 80°C entsprechend niedriger z. B. bei höchstens 30 oder höchstens 20 °C, so daß das Copolymer bereits nach kurzer Zeit nach dem Einspritzvorgang in der Form erstarrt und der fertige Formkörper entnommen bzw. entformt werden kann.

Die Formkörper können aus der Formhöh lung des Spritzgießwerkzeuges ohne Bruch entformt werden und weisen eine gleichmäßige, kompakte einwandfreie Oberfläche auf. Der Formkörper zeichnet sich durch mechanische Belastbarkeit bzw. Elastizität und Bruchfestigkeit aus.

Er weist insbesondere eine Schlagzähigkeit nach ISO 179 gemessen an Probekörpern von mindestens 5 KJ/m<sup>2</sup>, bevorzugt von mindestens 10 KJ/m<sup>2</sup>, besonders bevorzugt von mindestens 15 KJ/m<sup>2</sup> auf.

Die Wärmeformbeständigkeit VST (A10), gemessen an Probekörpern nach ISO 306 liegt in etwa zwischen 30°C und 60°C.

Die erfindungsgemäß erhaltenen Formkörper können z. B. die Form einer Kapsel, den Teil einer Kapsel, z. B. einer Kapselhälfte, oder einer Steckkapsel aufweisen, die als Behältnis für einen pharmazeutischen Wirkstoff dient. Es können Wirkstoffe z. B. in Form von Pellets eingefüllt werden und hiernach die beiden Kapselteile durch Kleben, Verschweißen durch Laser, Ultraschall bzw. Mikrowellen oder mittels Schnappverbindung zusammengefügt werden.

Nach diesem Verfahren können erfindungsgemäß auch Kapseln aus unterschiedlichem Material (z.B. Gelatine, anhydrolysierte Stärke, HPMC oder andere Methacrylate) miteinander kombiniert werden. Der Formkörper kann somit auch Teil einer Dosiereinheit sein.

Auch andere Formen, wie Tabletten- oder Linsengeometrien sind möglich. Hierbei enthält der Compound, der für das Spritzgießen zum Einsatz kommt bereits den pharmazeutischen Wirkstoff. In der endgültigen Form liegt der Wirkstoff möglichst gleichmäßig verteilt in kristalliner (Solid Dispersion) oder gelöster Form (Solid Solution) vor.

## BEISPIELE

### Beispiel 1: Darmsaftlöslicher Formkörper

In einen 30l Mischbehälter aus Edelstahl werden 10kg eines (Meth)acrylat Copolymers in Granulatform, bestehend aus Methylmethacrylat, Methylacrylat und Methacrylsäure in Verhältnis 25 : 65 : 10, gegeben und 12,5g Stearylalkohol (0.25 Gew-%) zugewogen und anschließend auf einem Taumelmischer 5min gemischt. Die hergestellte Mischung wurde auf einen Doppelschneckenextruder Leistritz LMS 30.34 gegeben um einen erfindungsgemäßen Compound herzustellen. Die eingestellte Schmelztemperatur betrug 180°C bei einer Schneckendrehzahl von 120U/min.

Nach einer Länge von 50% der Gesamtlänge des Doppelschneckenextruders ist in der Zylinderwandung eine Öffnung eingebracht, über die mittels einer Membranpumpe Triethylcitrat in einer Menge von 1% bezogen auf die Polymermenge zugepumpt wird. Nach einer Mischzone für die Homogenisierung der Mischung ist im Schneckenzyylinder eine Entgasungsöffnung eingebracht, die eine Öffnung zur Umgebung aufweist. Es kann beobachtet werden, dass aus der Entgasungszone Dampf austritt. Mittels einer Düse wurden vier Stränge aus dem Extruder abgeformt, über ein gekühltes Blech abgezogen und zu Granulat geschnitten. An erhaltenen Granulat wurde der Feuchtegehalt nach K. Fischer mit 0,08% ermittelt. Eine Überprüfung des nicht extrudierten Ausgangsgranulats ergab einen Wassergehalt von 1,2%.

Spritzgießverarbeitung des erhaltenen Granulats:

Die so erhaltene, entgaste und granuliert Mischung wurde in den Trichter einer Spritzgießmaschine (Allrounder 250-125, Fa. Arburg) gegeben und zu Kapseln spritzgegossen.

Verwendet wurde ein Vierfach - Spritzgießwerkzeug mit Kaltkanal-Angußsystem. Die Kapseln haben eine Länge von 16mm, einen mittleren Außendurchmesser von 6,8mm, der sich zum geschlossenen Ende hin auf 4mm verjüngt und eine Wandstärke von 0,6mm.

An der Spritzgießmaschine wurden folgende Temperaturen eingestellt:

Zone 1 (Einzugszone): 70 °C, Zone 2: 160°C Zone 3: 160°C Zone 4: 160°C

Zone 5 (Düse): 130°C

Einspritzdruck 60 bar, Nachdruck: 50 bar, Staudruck 3bar

Werkzeugtemperatur: 17°C

Nach dem Einspritzen der Schmelze und einer Nachdruckzeit von 6s wurde nach einer Kühlzeit von 18s das Werkzeug geöffnet und die Kapseln entformt. Die Formteile konnten ohne Bruch aus dem Spritzgießwerkzeug entformt werden. Es wurden transparente Kapseln erhalten die mechanisch stabil sind und für weitere Tests herangezogen werden können.

Nach dem Spritzgießen von 300 Schuß wurde der Zyklus unterbrochen um die Werkzeugoberfläche zu begutachten. Es konnte kein Belag festgestellt werden. Die polierte Werkzeugoberfläche ist metallisch blank und hochglänzend.



Beispiel 2: (Vergleichsbeispiel)

Ein Mischung wurde gemäß dem Beispiel der EP 0 704 207 A2 hergestellt. Statt den dort beschriebenen Copolymeren wurde ein (Meth)acrylat Copolymer in Granulatform, bestehend aus Methylmethacrylat, Methylacrylat und Methacrylsäure in Verhältnis 25 : 65 : 10 eingesetzt und gemäß EP 0 704 207 A2 mit 6 Gew-% Glycerolmonostearat vermischt.

Dazu wurden über eine gravimetrische Dosiereinrichtung in die Einzugszone des Doppelschneckenextruders 10 kg des (Meth)acrylat-Copolymeren und 600g Glycerolmonostearat kontinuierlich in die Einzugszone des Doppelschneckenextruders zudosiert.

Mit einer Schneckendrehzahl von 120U/min und einer Schmelzetemperatur von 160°C wurde die Komponenten im Extruder homogen in die Schmelze eingemischt.

Das Granulat wurde wie in Beispiel 1 auf die Spritzgußmaschine gegeben und unter Beibehaltung der Parametereinstellung verarbeitet.

Nach 14 Spritzgießzyklen konnten Mattstellen auf den Oberflächen der hergestellten Kapseln festgestellt werden. Der Spritzgießzyklus wurde unterbrochen und das Spritzgießwerkzeug inspiziert. Auf den hochglanzpolierten Oberflächen der Werkzeugeinsätze konnte Belag festgestellt werden. Der Belag wurde mittels acetongetränkter Watte abgewischt und analysiert. Es konnte Glycerolmonostearat nachgewiesen werden.

Beispiel 3: (Vergleichsbeispiel)

Es wurde gemäß Beispiel 1 eine Mischung (Compound) auf dem Doppelschneckenextruder hergestellt, wobei die Entgasungsöffnung am Ende des Extruders verschlossen war.

Am erhaltenen Granulat wurde der Feuchtegehalt nach K. Fischer mit 1,2% Wasser ermittelt.

Das erhaltene Granulat wurde wie in Beispiel 1 beschrieben auf die Spritzgußmaschine gegeben und verarbeitet. Die erhaltenen Kapseln zeigten Oberflächenfehler, wie Schlieren, Riefen und Unebenheiten auf und entsprechen nicht den gestellten Anforderungen.

## PATENTANSPRÜCHE

## 1. Verfahren zur Herstellung von Formkörpern mittels Spritzguß

mit den Verfahrensschritten

## A) Aufschmelzen einer Mischung aus

a) einem (Meth)acrylat-Copolymeren, das sich aus 40 bis 100 Gew.-% radikalisch polymerisierten C<sub>1</sub>- bis C<sub>4</sub>-Alkylestern der Acryl- oder der Methacrylsäure und 0 bis 60 Gew.-% (Meth)acrylat-Monomeren mit einer anionischen Gruppe im Alkylrest zusammensetzt, das

b) 0,1 bis 3 Gew.-% eines Trennmittels enthält

und gegebenenfalls

c) 0 bis 50 Gew.-% eines Trockenstellmittels

d) 0 bis 30 Gew.-% eines Weichmachers

e) 0 bis 100 Gew.-% Additive oder Hilfsstoffe

f) 0 bis 100 Gew.-% eines pharmazeutischen Wirkstoffs

g) 0 bis 20 Gew.-% eines weiteren Polymeren oder Copolymeren

in der Mischung enthalten sein können, wobei sich die Mengenangaben der Komponenten b) bis g) auf das (Meth)acrylat-Copolymere a) beziehen und

die Mischung vor dem Aufschmelzen einen Gehalt an niedrigsiedenden Bestandteilen mit einem Dampfdruck von mindestens 1,9 bar bei 120°C von über 0,5 Gew.-% aufweist,

B) Entgasen der Mischung im thermoplastischen Zustand bei Temperaturen von mindestens 120 °C, wodurch der Gehalt der niedrigsiedenden Bestandteile mit einem Dampfdruck von mindestens 1,9 bar bei 120°C auf höchstens 0,5 Gew.-% gesenkt wird

C) Einspritzen der aufgeschmolzenen und entgasten Mischung in den Formhohlraum eines Spritzgießwerkzeugs, wobei der Formhohlraum eine Temperatur aufweist, die mindestens 10 °C unterhalb der Glasktemperatur des (Meth)acrylat-Copolymeren liegt, Abkühlen der Schmelzemischung und Entnahme des erhaltenen Formkörpers aus der Form.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß der Entgasungsschritt b) durch Extrusionstrocknung mittels eines Extruders mit Entgasungszone oder mittels einer Spritzgießanlage mit einer, dem Spritzgießwerkzeug vorgeschalteten Entgasungsöffnung im Spritzgießzylinder erfolgt.

3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, das (Meth)acrylat-Copolymere als (Meth)acrylat-Monomer mit einer anionischen Gruppe im Alkylrest 1 bis 50 Gew.-% Methacrylsäure enthält.

4. Verfahren nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß die Mischung 0,5 bis 25 Gew.-% Weichmacher enthält.

5. Spritzgegossener Formkörper herstellbar in einem Verfahren nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4
6. Formkörper nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß er eine Schlagzähigkeit nach ISO 179 von mindestens 5 KJ/m<sup>2</sup> aufweist.
7. Formkörper nach Anspruch 5 oder 6, dadurch gekennzeichnet, daß es sich um eine Kapsel, den Teil einer Kapsel oder den Teil einer Dosiereinheit handelt.
8. Formkörper nach Anspruch 5 oder 6, dadurch gekennzeichnet, daß er einen pharmazeutischen Wirkstoff enthält.
9. Verwendung eines Formkörpers nach einem oder mehreren der Ansprüche 5 bis 8 als Behältnis oder als Träger für einen pharmazeutischen Wirkstoff.